

**Über den Mechanismus
der tachypnoischen Wirkung
von Bradykinin und Kallidin**

Bernd Heicke

Frankfurt/M 1964

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt/Main
(Direktor : Prof. Dr. P. Holtz)

ÜBER DEN MECHANISMUS DER TACHYPNOISCHEN WIRKUNG VON
BRADYKININ UND KALLIDIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der
hohen medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
B e r n d H e i c k e
aus Magdeburg

Frankfurt am Main
1963

Dekan : Prof. Dr. J. Frey
Referent : Prof. Dr. E. Westermann
Korreferent : Prof. Dr. K. Wezler
Mündliche Prüfung : 3. Februar 1964



I N H A L T

	Seite
Einleitung	5
Methodik	6
Ergebnisse	9
1.) Tachypnoe nach Bradykinin und Kallidin.	
2.) Beeinflussung des Atemzug- und Atemminutenvolumens.	
3.) Über den Mechanismus der tachypnoischen Wirkung.	
a.) Vagotomie	
b.) "Endoanaesthesia"	
c.) Broncholytica	
d.) Veratrin, Serotonin, Histamin	
e.) Analgetica-Antipyretica	
Diskussion	15
Zusammenfassung	18
Literatur	
Anhang (10 Abbildungen, 2 Tabellen)	

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

1948 fanden ROCHA E SILVA et al., daß bei der Inkubation von Plasmaglobulinen mit Trypsin oder bestimmten Schlangengiften (z.B. Bothrops jararaca, Crotalus atrox) eine Substanz entsteht, die an narkotisierten Hunden den Blutdruck senkte und den isolierten Meerschweinchendarm kontrahierte. Da diese Substanz den Darm auffallend langsam zur Kontraktion brachte, viel langsamer als z.B. Histamin, nannte er sie "Bradykinin". Eine ähnlich wirkende Substanz war schon 1937 von WERLE et al. beschrieben worden: Sie entstand bei der Inkubation von Plasmaglobulinen mit Harnextrakten bzw. Extrakten aus Pankreas und wurde später als "Kallidin" bezeichnet (WERLE und BEREK). Die Strukturaufklärung dieser auch als Plasmakinine (LEWIS) bezeichneten Substanzen durch Reinigung, Abbau und Synthese ergab, daß Bradykinin ein Nonapeptid (BOISSONAS et al.; ELLIOT et al.; KONZETT und STÜRMER), Kallidin ein Decapeptid ist (WERLE et al.; PLESS et al.; PIERCE und WEBSTER). Kallidin unterscheidet sich vom Bradykinin nur durch das Vorhandensein eines zusätzlichen Lysylrestes.

H-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH

Bradykinin

H-Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH

Kallidin

Aus zahlreichen Versuchen mit diesen jetzt synthetisch hergestellten Polypeptiden (Übersichtsreferate: SCHACHTER 1960; HOLTZ 1960; CERLETTI et al. 1961; TRAUTSCHOLD und RÜDEL 1963) geht hervor, daß sie zu den biologisch wirksamsten Substanzen gehören, die wir kennen. So wirkt z.B. Bradykinin am Hund stärker blutdrucksenkend als Acetylcholin, und am isolierten Rattenuterus lassen sich noch Bruchteile eines Nanogramm (10^{-9} g) nachweisen. Neben ihren Wirkungen auf die glatte Muskulatur verursachen sie auf verletzter Haut intensiven Schmerz, Ödem und Leukozytenemigration, sowie eine Erhöhung der Kapillarpermeabilität. An den meisten Testobjekten ist Bradykinin wirksamer als Kallidin.

1959 fanden COLLIER et al., daß Bradykinin, gewonnen durch Einwirkung von Trypsin auf eine Rinderplasma-Fraktion, an künstlich beatmeten Meerschweinchen eine Bronchokonstriktion verursachte, die sich, im Gegensatz zu dem durch Histamin ausgelösten Bronchospasmus, durch Acetylsalicylsäure verhindern ließ. Diesen Befund konnten BOISSONAS et al. mit synthetischem Bradykinin bestätigen. Ein ähnliches Resultat hatten Versuche mit synthetischem Kallidin (BHOOLA et al.). An spontan atmenden Meerschweinchen fanden wir jedoch nur selten Anhaltspunkte für eine bronchokonstriktorische Wirkung der Polypeptide; schon kleine Dosen von Bradykinin und Kallidin stimulierten an Meerschweinchen und Kaninchen die Atmung und verursachten eine langdauernde Tachypnoe, große Dosen bewirkten Apnoe (GJURIS et al.).

In der vorliegenden Arbeit wurde die tachypnoische Wirkung des Bradykinins und Kallidins untersucht, mit dem Ziel, durch Vergleiche mit anderen tachypnoisch wirkenden Substanzen und Anwendung pharmakologischer Antagonisten, den Angriffspunkt und Mechanismus dieser Wirkung aufzuklären.

Methodik

Die Versuche wurden an Meerschweinchen (300 - 600 g), Kaninchen (2,0 - 3,5 kg) und Ratten (180 - 230 g) in flacher Urethannarkose durchgeführt. Meerschweinchen und Ratten erhielten 1,5 g/kg Urethan subcutan, Kaninchen 0,9 g/kg Urethan intravenös in 20%iger wäßriger Lösung. Katzen (2,0 - 3,5 kg) wurden mit Chloralose-Urethan (50 mg/kg Chloralose + 300 mg/kg Urethan i. p.) narkotisiert.

Intravenöse Injektionen erfolgten durch einen dünnen Polyäthylenkatheter in die V. jugularis. Bei Injektionen in die A. carotis communis wurde, um die Blutzirkulation nicht zu unterbrechen, der zentrale und periphere Stumpf der durchschnittenen Arterie mit einem T-förmigen Polyäthylenkatheter verbunden und in das freie Seitenstück des Katheters injiziert. Der arterielle Druck wurde bei Meerschweinchen und Ratten in der A. carotis com., bei Kaninchen und Katzen in der A. femoralis mit Hilfe eines Stathamelementes (0 - 750 mm Hg; 12 Volt max.) gemessen. Hemmung der Blutgerinnung

durch 100 - 1000 E/kg Heparin. Elektrische Reizung des afferenten Vagus bei Meerschweinchen erfolgte mit Hilfe eines Rechteckimpulsgenerators (Fa. MEDEOR, Hamburg); der in Paraffinum liquidum eingebettete zentrale Stumpf des durchschnittenen Nerven wurde über eine Schnabelelektrode mit 25 Hz, 50 - 100 μ sec und 0,05 - 0,1 mA stimuliert.

Atmung: In die freipräparierte Trachea wurde eine T-förmige Trachealkanüle eingebunden, die mit einer Vorrichtung zum Absaugen des Schleims (Polyäthylenkatheter - Wasserstrahlpumpe) versehen war. Bei der Zufuhr von Aerosolen wurden die wäßrigen Lösungen mit Hilfe eines Tascheninhalators zerstäubt und das Querstück der T-förmigen Trachealkanüle mit dem Spray durchströmt. Die Atembewegungen wurden mit Hilfe eines Infraton-Pulsabnehmers (Fa. HELIGE, Freiburg), der unter leichtem Druck (ca. 5 g) den Bauchdecken unterhalb des Rippenwinkels auflag, registriert. Die in dieser Weise gemessenen Bauchdeckenbewegungen waren zwar kein Maß für die Größe der Lungenventilation, zeigten aber mit hinreichender Genauigkeit eine Verstärkung oder Verringerung der Atembewegungen an.

Atemzugvolumen, Atemminutenvolumen und Atemmittellage wurden plethysmographisch in Anlehnung an die Methode von KOLLER bestimmt. Bei dieser "Ganztierplethysmographie" liegt das narkotisierte Tier in einem thermoregulierten, luftdicht abgeschlossenen Kasten und atmet spontan über eine ebenfalls luftdicht eingeführt Trachealkanüle Raumluft. Die innerhalb des Kastens auftretenden Volumen- bzw. Druckänderungen sind ein Maß für das Atemzugvolumen des Versuchstieres und lassen sich in ml eichen. Durch Multiplikation mit der registrierten Atemfrequenz läßt sich das Atemminutenvolumen berechnen.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Versuchsanordnung ist in der Abb. 1 A und B schematisch dargestellt: die Wanne (1) des Plethysmographen ist aus Polyvinylchlorid (5 mm) gearbeitet, der mittels einer Gummidichtung luftdicht aufschraubbare Deckel (2) besteht aus Plexiglas (10 mm) und wird auf der Innenseite mit Seife eingerieben, um ein Beschlagen zu verhindern und das Versuchstier beobachten zu können. Am Boden der Wanne befindet sich eine Wärmeschlange aus Kupferrohr (3), die an einen Hoepler-Thermostat angeschlossen ist und den Innenraum des Plethysmographen konstant auf $+34^{\circ}\text{C}$ hält. Um den Luftraum zu reduzieren und eine bessere Temperaturkonstanz zu ermöglichen, wird die Wanne zu etwa 1/3 mit Wasser gefüllt. Das auf einer PVC-Platte aufgespannte Versuchstier wird erst nach beendeter

Präparation in die Wanne des Plethysmographen gebracht. Bei Schrägstellung des Plethysmographen um $10 - 15^\circ$ ragen Kopf und Thorax des Versuchstieres über den Wasserspiegel (4) hinaus. Luftdicht eingeführte Thermometer (5) dienen zur Kontrolle der Wasser- und Lufttemperatur; mit dem Versuch wird begonnen, wenn beide Temperaturwerte gleich sind. Das Versuchstier atmet spontan durch eine Trachealkanüle (6), deren T-Stück über Schlauchverbindungen durch die Seitenwände der Wanne gezogen ist (7) und kontinuierlich und druckkonstant (Überlaufventil im Seitenschluß (8)) mit Frischluft durchströmt wird, um den Totraum (CO_2 -Anhäufung) möglichst klein zu halten. Der am Kopfende der Wanne eingeschraubte Stutzen (9) verbindet den Luftraum des Plethysmographen mit einem empfindlichen Stathamelement ($0 - 50 \text{ mm Hg}$; 12 Volt max.) (10) und gestattet eine Messung der durch die einzelnen Atemzüge bedingten Druckänderungen. Durch Eichung (Injektion von $1 - 20 \text{ ml}$ Wasser in den verschlossenen Plethysmographen) wird die der Volumenänderung entsprechende Druckänderung ermittelt. Die atmungsbedingten Druckänderungen sind sehr gering: bei einem Atemzug von 4 ml (Meerschweinchen) änderte sich der Druck um nur $6 \text{ mm H}_2\text{O}$. In dieser Versuchsanordnung war es möglich, die Spontanatmung der Versuchstiere bis zu 10 Stunden lang praktisch konstant zu halten und zu registrieren. Die Volumina der intravenös injizierten Lösungen betrugen in der Regel $0,2 \text{ ml}$ pro Tier, so daß der dadurch entstehende Druckanstieg zu vernachlässigen war. Bei Injektion größerer Volumina wurde gleichzeitig eine entsprechende Menge Wasser aus dem Plethysmographen abgesaugt (11), um den artefiziellen Druckanstieg (der eine Verschiebung der Atemlage vortäuschen kann) auszugleichen. Polyäthylenkatheter zur intravenösen Injektion in die V. jugularis (12) bzw. zur Registrierung des Druckes in der A. carotis (13) sowie elektrische Kabel zur Reizelektrode (14) bzw. zum Pulsabnehmer (15) müssen ebenfalls luftdicht durch die Seitenwand des Plethysmographen eingeführt werden. Als besonders geeignetes Dichtungsmaterial erwies sich "Prestik" (Fa. BO-STIK, Oberursel).

Die Druckänderungen (Plethysmograph, Blutdruck) wurden über zwischengeschaltete Trägerfrequenz-Meßverstärker (TFV 2, Fa. HELIGE, Freiburg) (16), die Atembewegungen (Pulsabnehmer) ohne zusätzliche Verstärkung auf einem Direktschreiber (17) (Multiscriptor 9400_4 der Fa. HELIGE) registriert.

Die in den Tabellen und graphischen Darstellungen angegebenen Mittelwerte sind arithmetische Mittelwerte $\pm$ der mittleren Fehler der Mittelwerte

$$\left(\sigma_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N(N-1)}} \right). \text{ Extrem abweichende Einzelwerte wurden}$$

mit Hilfe des CHAUVENET'schen Kriteriums eliminiert.

Verwendete Substanzen ⁺⁾ : Synthetisches Bradykinin (BRS 640) und Kallidin (KL 698) in Ampullen (10 - 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) der Fa. SANDOZ, Basel; Acetylsalicylsäure (Aspirin), der Fa. BAYER, Leverkusen, gelöst als Ca-Salz (100 mg Aspirin + 30 mg Calciumcarbonat + 10 mg Zitronensäure + Aqu.dest ad 100 ml); - Phenylbutazon (Butazolidin) und Oxyphenbutazon (Tanderil) der Fa. GEIGY, Basel; Isoprenalin (Aludrin), 1-(3, 5-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-äthanol (Alupent) und Serotonin (5-Hydroxytryptamin-Kreatininsulfat) der Fa. BOEHRINGER, Ingelheim; Atropinum sulfuricum, Histamindihydrochlorid, Veratrinum sulfuricum und Papaverinum hydrochloricum der Fa. MERCK, Darmstadt; Adrenalin der Fa. HOECHST; Heparin (Liquemin) der Fa. HOFFMANN LA ROCHE, Grenzach; Do 9/3 (Dodecyl-nonaäthylenoxydäther; Thesit) der Desitinwerke Carl KLINKE, Hamburg.

E r g e b n i s s e

1. Tachypnoe nach Bradykinin und Kallidin.

Kleine Bradykinindosen (0,5 - 16,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.) verursachten an Meer-schweinchen und Kaninchen eine langdauernde Tachypnoe. In den Versu-chen der Abb. 2 stieg nach i.v. Injektion von 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Bradykinin die Atem-frequenz innerhalb von 30 sec im Mittel von 65 auf 150 pro Minute an und fiel erst im Verlauf von 8 - 10 min auf Normalwerte ab. Während der tachypnoischen Phase blieb die Atmung expiratorisch betont, und es fand sich auch keine Veränderung der Atemmittellage (siehe Abb. 6a und 7a).

Kallidin hatte eine ähnliche, wenn auch schwächere Wirkung auf die At-mung. Aus Versuchen der Abb. 3 A ist die Dosisabhängigkeit der tachypnoi-schen Wirkung von Bradykinin und Kallidin zu ersehen. Schon 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Bradykinin verursachten eine signifikante Zunahme der Atemfrequenz, und 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ erhöhten sie auf fast das 3fache des Ausgangswertes. Diese Wirkung

⁺⁾ Den Herstellerfirmen danken wir für die Überlassung von Versuchs-mengen.

ist offenbar maximal, denn eine weitere Steigerung der Bradykinindosis verursachte keine weitere Erhöhung der Atemfrequenz. Die Dosiswirkungskurve des Kallidins verlief deutlich flacher als diejenige des Bradykinins. Bis zu einer Dosis von $8 \mu\text{g/kg}$ Kallidin nahm die Atemfrequenz weiter zu, und erreichte erst in diesem Dosisbereich die tachypnoische Wirksamkeit von $2 \mu\text{g/kg}$ Bradykinin. Höhere Dosen der Plasmakinine ($20 - 50 \mu\text{g/kg i.v.}$) verursachten Apnoe. Um die Atemfrequenz im Mittel von 60 auf 130 pro Minute zu steigern, wurden von Kallidin $4 \mu\text{g/kg}$, von Bradykinin nur $1 \mu\text{g/kg}$ benötigt.

Um die Dauer der Tachypnoe genauer zu erfassen, wurde die Zeit bestimmt, in der die Atemfrequenz bis auf $1/3$ ihres maximalen Anstieges abgesunken war; nach diesem Kriterium betrug sie z. B. in den Versuchen der Abb. 2 im Mittel 7,35 min (angedeutet durch die gestrichelten Linien). Bei einer derartigen Auswertung der Dauer der tachypnoischen Wirkung war Kallidin ebenfalls schwächer wirksam als Bradykinin (Abb. 3 B). So war z. B. nach $2 \mu\text{g/kg}$ Kallidin die Atemfrequenz im Mittel nur etwa 5 min lang, nach der gleichen Dosis Bradykinin jedoch mehr als 7 min lang erhöht.

Bei wiederholter Injektion in kurzen Zeitabständen wurde die tachypnoische Wirksamkeit der Polypeptide zunehmend geringer (Tachyphylaxie). In den Versuchen der Abb. 4 wurden $4 \mu\text{g/kg}$ Bradykinin 5 mal hintereinander im Abstand von je 10 min injiziert und das Ausmaß und die Dauer der Tachypnoe bestimmt: nach der 5. Injektion war die Zunahme der Atemfrequenz sowie die Dauer der tachypnoischen Wirkung um mehr als 50 % vermindert. Eine ähnliche tachyphylaktische Wirkung war auch beim Kallidin zu beobachten, wenn die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Injektionen kurz waren. Bei größeren Zeitabständen zwischen den einzelnen Injektionen (z. B. 60 min) war weder beim Bradykinin noch beim Kallidin eine signifikante Abschwächung ihrer Wirkung zu beobachten. Bei der quantitativen Auswertung der tachypnoischen Wirkung wurden deshalb nur die Effekte der ersten Injektion berücksichtigt bzw. nur solche Versuche, bei denen der zeitliche Abstand zwischen den Injektionen mindestens 60 min betrug.

Kallikrein (PADUTIN), das aus Plasmaglobulinen auch in vivo Kallidin bildet (WERLE und GRUNZ), senkte an Meerschweinchen und Kaninchen den Blutdruck, verursachte jedoch selbst in hohen Dosen (bis zu 10 E/kg i.v.) nur einen geringen Anstieg der Atemfrequenz. Auch die intravenöse Infusion von Kallidin (bis zu $12 \mu\text{g/kg/min}$) senkte an Meerschweinchen und Kanin-

chen den Blutdruck, ohne die Atemfrequenz nennenswert zu beschleunigen. Noch während der Kallidin-Infusion stieg der Blutdruck im Verlauf einiger Minuten wieder an, und selbst eine Verdoppelung der Infusionsgeschwindigkeit hatte jetzt eine viel schwächere blutdrucksenkende Wirkung.

Die Injektion von Bradykinin und Kallidin ($0,5 - 2,0 \mu\text{g/kg}$) in eine Arterie des peripheren Kreislaufs, z. B. durch einen in die A. femoralis eingeführten Katheter, dessen Spitze bis zur Bifurkation der A. ilica vorgeschoben wurde, verursachte ebenfalls eine Blutdrucksenkung aber keine Tachypnoe. Bei Injektion in die A. carotis communis waren die Plasmakinine ($0,025 - 5,0 \mu\text{g/kg}$) entweder wirkungslos oder verursachten eine Apnoe, wie sie nach intravenöser Injektion hoher Dosen ($20 - 50 \mu\text{g/kg}$) zu beobachten war.

So regelmäßig Bradykinin und Kallidin schon in niedriger Dosierung an Meerschweinchen und Kaninchen die Atmung stimulierten, war diese Wirkung der Polypeptide bei Ratten und Katzen viel schwächer ausgeprägt oder fehlte ganz: an der Ratte erhöhten z. B. $5 \mu\text{g/kg}$ Bradykinin die Atemfrequenz um weniger als 30 %, an der Katze überhaupt nicht. Auch höhere Dosen der Plasmakinine (bis zu $25 \mu\text{g/kg}$ i. v.) verursachten an der Katze keine Tachypnoe, eher eine Bradypnoe. Dieser Befund steht in einem gewissen Widerspruch zu Versuchsergebnissen von ROCHA E SILVA et al., die mit einem unreinen Bradykininpräparat eine Stimulierung der Atmung an Katzen erhielten, wenn dieses in Milligramm-Dosen injiziert wurde.

2. Beeinflussung des Atemzug- und Atemminutenvolumens.

In der Abb. 5 A und B sind die Wirkungen von 2 und $8 \mu\text{g/kg}$ Bradykinin auf Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (AZV) und Atemminutenvolumen (AMV) eines Meerschweinchens graphisch dargestellt. Schon $2 \mu\text{g/kg}$ Bradykinin steigerten das Atemminutenvolumen von 140 auf maximal 450 ml, d. h. auf mehr als das 3 fache des Ausgangswertes. Diese Wirkung war jedoch von kurzer Dauer: durch zunehmende Verminderung des Atemzugvolumens fiel das Atemminutenvolumen schneller auf Normalwerte ab als die Atemfrequenz. Die 4fach höhere Bradykinindosis ($8 \mu\text{g/kg}$) hatte keine wesentlich stärkere oder längere Wirkung auf die Atmung. Eine ähnliche Wirkung hatte Bradykinin an Kaninchen: schon $0,5 \mu\text{g/kg}$ steigerten das

Atemminutenvolumen um etwa 50 %, 2 ug/kg um mehr als 150 % (Abb. 5 C, D).

Die unter der Bradykininwirkung auftretende Abnahme des Atemzugvolumens kann verschieden verlaufen : in den meisten Versuchen erfolgte sie langsam und erreichte ihr Maximum erst im Verlauf von 2 - 3 min (Abb. 5 A), in manchen Versuchen war das Atemzugvolumen jedoch schon innerhalb von 30 sec maximal vermindert (Abb. 5 D). Im Versuch der Abb. 5 B folgte einer schnell einsetzenden und kurzdauernden eine langsam einsetzende und längerdauernde Abnahme des Atemzugvolumens.

Die biphasisch verlaufende Änderung des Atemzugvolumens im Versuch der Abb. 5 B läßt vermuten, daß es sich offenbar um eine Überlagerung von zwei verschiedenen Wirkungen handelt. Die regelmäßig auftretende, langsame Abnahme des Atemzugvolumens ist wahrscheinlich eine Folge der Hyperventilation, denn sie war abhängig vom Ausmaß und von der Dauer der Tachypnoe : nach starken tachypnoischen Effekten war sie besonders deutlich und fehlte, wenn der Anstieg der Atemfrequenz geringer war (Abb. 5 C). Da die maximale Tachypnoe mit der maximalen Verkleinerung des Atemzugvolumens zeitlich nicht zusammenfiel, die letztere erst später ein Maximum erreichte, ist es unwahrscheinlich, daß die Abnahme des Atemzugvolumens etwa atemmechanisch - durch die hohe Frequenz - bedingt war. Die seltener zu beobachtende, innerhalb der ersten 30 sec eintretende und kurzdauernde Verminderung des Atemzugvolumens, könnte bronchokonstriktorisch bedingt sein, denn sie zeigte in ihrem Verlauf große Ähnlichkeit mit der Wirkung von Serotonin und Histamin. Für das Ausmaß der Lungenventilation ist diese Wirkung jedoch von untergeordneter Bedeutung, denn in allen Versuchen wurde das Atemminutenvolumen - trotz verminderter Atemzugvolumina - regelmäßig erhöht.

3. Über den Mechanismus der tachypnoischen Wirkung.

a. Vagotomie : Die tachypnoische Wirkung der Plasmakinine ist vagal-reflektorisch bedingt, denn sie ließ sich durch Bivagotomie vollständig verhindern. Wie aus dem Versuch der Abb. 6 zu ersehen ist, verhinderte Vagotomie ebenfalls die während der tachypnoischen Phase auftretende, langdauernde Abnahme des Atemzugvolumens, selbst dann noch, wenn die durch Vagotomie verminderte Atemfrequenz durch elektrische Reizung des

ten Vagusstumpfes normalisiert worden war. Die in manchen Versuchen schnell eintretende und kurzdauernde Abnahme des Atemzugvolumens (siehe auch Abb. 5 B) ließ sich jedoch durch Vagotomie nicht verhindern.

b. "Endoanästhesie" : Die Ausschaltung pulmonaler und vasaler Rezeptorenggebiete durch Dodecyl-Nonaaethylenoxydäther (Do 9/3), das nach Untersuchungen von ZIPF und HANSEN sowie HANSEN und ZIPF ein besonders wirksames "Endoanaesthetikum" ist, verhinderte ebenfalls die durch Bradykinin verursachte Tachypnoe und die langdauernde Abnahme des Atemzugvolumens (Abb. 7).

Vagotomie und Endoanästhesie waren jedoch nicht imstande, die blutdrucksenkende Wirkung der Plasmakinine zu verhindern oder auch nur nennenswert abzuschwächen.

c. Broncholytica : Die tachypnoische Wirkung der Plasmakinine ließ sich durch Adrenalin, Isoproterenol (Aludrin) oder Dihydroxyphenyl-isopropylaminoethanol (Alupent) nicht verhindern, gleichgültig, ob diese Broncholytica gleichzeitig bzw. wenige Sekunden vorher intravenös injiziert oder als Aerosol zugeführt wurden (Abb. 8). In der angewendeten Dosierung verhinderten sie jedoch die bronchokonstriktorische Wirkung des Histamins und Serotonins. Auch das Spasmolyticum Papaverin war selbst in hohen und broncholytisch wirkenden Dosen nicht imstande, die Tachypnoe nach Bradykinin oder Kallidin aufzuheben (Tab. 1).

d. Veratrin, Serotonin, Histamin : Es ist bekannt, daß kleine Dosen von Veratrin, Serotonin oder Histamin durch Erregung von Lungenvagus-Afferenzen die Atmung beeinflussen und an Meerschweinchen eine Tachypnoe auslösen. Die durch Serotonin oder Histamin verursachte Tachypnoe war jedoch nur von kurzer Dauer (10 - 60 sec); sie fiel zeitlich zusammen mit einer inspiratorischen Betonung der Atemmittellage sowie einer Verminderung des Atemzugvolumens (Abb. 7 und 8). Die tachypnoische Wirkung dieser Amine kommt offenbar über eine Stimulierung von Lungendehnungsrezeptoren (HERING-BREUER) zustande, denn sie ließ sich nicht nur durch Vagotomie sondern, im Gegensatz zur Bradykininwirkung, auch durch Broncholytica und Papaverin verhindern (Abb. 8, Tab. 1).

Die durch Plasmakinine verursachte Tachypnoe gleicht in wesentlichen Punkten der nach Veratrin auftretenden : wie Bradykinin so bewirkte auch Veratrin eine längerdauernde Zunahme der Atemfrequenz ohne die Atemmittellage oder das Atemzugvolumen nennenswert zu verändern. Ähnlich wie die

Bradykininwirkung ließ sich auch die Veratrinwirkung besonders leicht durch Endoanaesthesie (Abb. 7) nicht aber durch Broncholytica (Abb. 8) oder Paverin (Tab. 1) aufheben.

e. Analgetica-Antipyretica : Die tachypnoische, veratrin-ähnliche Wirkung der Plasmakinine unterschied sich jedoch von der Veratrinwirkung dadurch, daß sie sich durch Acetylsalicylsäure (Aspirin) und Phenylbutazon (Butazolidin) verhindern ließ. Aus den Versuchen der Abb. 9 A ist zu ersehen, daß schon 1 mg/kg Acetylsalicylsäure (10 - 15 min vorher i. v. injiziert) die Steigerung der Atemfrequenz nach 2 µg/kg Bradykinin bzw. 4 µg/kg Kallidin deutlich verminderte, und 2 mg/kg Acetylsalicylsäure sie fast vollständig aufhoben. Auch die Dauer der Tachypnoe wurde schon durch kleine Dosen von Acetylsalicylsäure signifikant vermindert (Abb. 9 B). Ein ähnliches Resultat hatten Versuche an 3 Kaninchen : 5 µg/kg Bradykinin erhöhten die Atemfrequenz von $68,3 \pm 4,5$ auf maximal $106 \pm 9,2$. Nach Vorbehandlung mit Acetylsalicylsäure (4 mg/kg i. v. 10 min vorher) stieg die Atemfrequenz selbst nach der doppelten Bradykinindosis (10 µg/kg) nur noch von $61,3 \pm 8,3$ auf $75,0 \pm 1,7$ Atemzüge pro Minute an. Um eine Tachyphylaxie auszuschließen, betrug auch in diesem Versuch der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Bradykinininjektionen mindestens 60 min.

Um die tachypnoische Wirkung kleiner Bradykinin- und Kallidindosen aufzuheben, waren von Phenylbutazon höhere Dosen erforderlich (5 mg/kg i. v.) als von Acetylsalicylsäure (2 mg/kg i. v.); in aequimolarer Dosierung erwiesen sie sich jedoch als praktisch gleich wirksam (Abb. 10). Bemerkenswert ist, daß eine Hydroxylierung des Phenylbutazons (Butazolidin) zu Oxyphenbutazon (Tanderil) seine Wirksamkeit stark verminderte : um die tachypnoische Wirkung von 2 µg/kg Bradykinin um etwa den gleichen Betrag abzuschwächen, wurden von Phenylbutazon nur 7 µMol/kg, von Oxyphenbutazon jedoch 65 µMol/kg benötigt (Abb. 10).

Die Wirkung der Acetylsalicylsäure und des Phenylbutazons ist in sofern spezifisch, als selbst hohe Dosen (bis zu 50 mg/kg) nicht imstande waren, die tachypnoische Wirkung des Veratrins, Serotonins und Histamins zu verhindern, und auch die blutdrucksenkende Wirkung der Plasmakinine unbeeinflusst ließen.

D i s k u s s i o n

Der Befund, daß die Plasmakinine an Meerschweinchen und Kaninchen, nicht aber an Katzen und Ratten eine Tachypnoe auslösen, gibt schon einen Hinweis auf den Mechanismus dieser Wirkung. Das Meerschweinchen unterscheidet sich von anderen Tierarten unter anderem dadurch, daß die rhythmische Tätigkeit seines Atemzentrums in besonders hohem Maße von propriozeptiven, vagal-afferenten Impulsen abhängig ist. Durchschneidung beider Vagi bewirkt bei Tieren in Urethan-Narkose eine starke Verminderung der Atemfrequenz und kann bei Tieren in Barbiturat-Narkose zum Tode durch Atemstillstand führen (OBERHOLZER und SCHLEGEL). Andererseits verursacht die elektrische Reizung des afferenten Vagus, wie auch die Stimulierung der HERING-BREUER'schen Dehnungsrezeptoren durch bronchokonstriktorisch wirkende Pharmaka (z. B. Serotin, Histamin) an Meerschweinchen eine Tachypnoe (OBERHOLZER und SCHLEGEL; WESTERMANN).

So mußte in Erwägung gezogen werden, daß die bronchokonstriktorische Wirkung der Plasmakinine (COLLIER et al.; BHOOLA et al.) Ursache ihrer tachypnoischen Wirkung war, indem sie über eine Erregung der Dehnungsrezeptoren der Lunge vagalreflektorisch die Tachypnoe auslöste. Für einen derartigen Wirkungsmechanismus hätten u. a. folgende Befunde sprechen können :

1. Die gleichen Bradykinindosen, die in den Versuchen von COLLIER et al. bronchokonstriktorisch wirkten, lösten in unseren Versuchen eine Tachypnoe aus.
2. Die tachypnoische Wirkung der Plasmakinine ließ sich, wie die nach Serotonin oder Histamin auftretende Tachypnoe, durch Bivagotomie vollständig verhindern.
3. Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon und andere analgetisch-antipyretisch wirksame Pharmaka, die nach Angaben von COLLIER et al. die bronchokonstriktorische Wirkung des Bradykinins verhindern, verhinderten in unseren Versuchen die tachypnoische Wirkung der Plasmakinine (siehe Tab. 2).

Wenn jedoch tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen der bronchokonstriktorischen und tachypnoischen Wirkung der Plasmakinine bestände, so müßten auch andere Pharmaka, welche die Bronchokonstriktion verhindern, imstande sein, die Tachypnoe aufzuheben. Nach COLLIER et al. verhindert Isoproterenol die bronchokonstriktorische Wirkung des Bradykinins. Wir

fanden jedoch, daß Isoproterenol in Dosen, welche die bronchokonstriktori-
sche und tachypnoische Wirkung des Serotonin und Histamin vollständig ver-
hinderten, nicht imstande waren, die durch Bradykinin oder Kallidin aus-
gelöste Tachypnoe aufzuheben, gleichgültig ob Isoproterenol als Aerosol
oder als i. v. Injektion zugeführt wurde. Auch andere Broncholytica, z. B.
Alupent, Adrenalin, Papaverin, verhinderten zwar die tachypnoische Wir-
kung des Serotonins und Histamins, nicht aber diejenige der Plasmakinine.

Die tachypnoische Wirkung des Bradykinins und Kallidins erwies sich als
veratrinähnlich: auch die Veratrinwirkung wurde besonders leicht durch
Endoanaesthesie (Do 9/3), nicht aber durch Broncholytica (Isoproterenol,
Adrenalin, Papaverin) aufgehoben; sie unterschied sich jedoch von der Wir-
kung des Veratrins dadurch, daß sie sich durch Acetylsalicylsäure oder Phe-
nylbutazon verhindern ließ (siehe auch Tab. 2).

Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon waren nicht imstande, die blutdruck-
senkende Wirkung der Plasmakinine aufzuheben oder auch nur nennenswert
abzuschwächen. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß die durch Bradykinin
oder Kallidin ausgelöste Tachypnoe eine Folge der Blutdrucksenkung ist. Ge-
gen einen derartigen kausalen Zusammenhang spricht ferner, daß die Tachyp-
noe fehlte oder nur schwach ausgeprägt war, wenn die Blutdrucksenkung nicht
durch intravenöse, sondern durch intraarterielle Injektion ausgelöst wurde.

Als Angriffspunkt der tachypnoischen Wirkung der Plasmakinine kommen ver-
schiedene Rezeptoren im Innervationsgebiet des N. vagus in Frage. Da beim
Kaninchen die afferenten Nerven der Chemorezeptoren des Aortenbogens im
N. vagus verlaufen (NEIL et al.), und eine Erregung der Aortenrezeptoren
auch die Atmung beeinflussen kann (GERNANDT), wäre hier ein Angriffspunkt
denkbar. Es ist jedoch nicht sehr wahrscheinlich, daß Bradykinin- und Kalli-
dindosen, welche die Chemorezeptoren des Carotissinus unbeeinflusst lassen,
die des Aortenbogens erregen, denn die Aortenrezeptoren reagieren weniger
empfindlich auf Pharmaka als die Sinusrezeptoren (COMROE). Durch Injek-
tion von Bradykinin in den Arcus aortae (durch einen herzwärts gerichteten
Katheter in der A. carotis com.) ließ sich auch keine Tachypnoe auslösen.
Eine Wirkung der Plasmakinine auf Rezeptoren des Herzens ist ebenfalls un-
wahrscheinlich, da die hier auslösbaren Wirkungen auf die Atmung unregel-
mäßig und umstritten sind (AVIADO und SCHMIDT).

Wahrscheinlicher ist, daß Bradykinin und Kallidin pulmonale Rezeptoren sti-
mulieren. Neben im Lungengewebe und in der Pleura sowie im Tracheal-
und Bronchialbereich gelegenen Dehnungsrezeptoren (Hering-Breuer) sind
Rezeptoren in den Lungengefäßen beschrieben worden, die nach DALY et al.

empfindlicher auf eine Druckerhöhung in den Lungenvenen als in der A. pulmonalis reagieren, und deren afferente Bahn im N. vagus verläuft.

Im Bereich des Pulmonalkreislaufs wirken die Plasmakinine nicht vasodilatatorisch wie im großen Kreislauf (GERSMEYER und SPITZBARTH), sondern offenbar vasokonstriktorisch: nach neueren Untersuchungen vermindern kleine Dosen von Bradykinin und Kallidin den Durchfluß der isoliert durchströmten Meerschweinchenlunge (MOOG und GREEFF) und erhöhen an Meerschweinchen in Urethannarkose den Druck in der A. pulmonalis um 20 - 95 mm H₂O (KLUPP und KONZETT). Diese Wirkungen ließen sich - ähnlich wie die tachypnoische Wirkung - durch Acetylsalicylsäure bzw. Phenylbutazon verhindern. Auch an der isoliert durchströmten Kaninchenlunge wirkt Bradykinin vasokonstriktorisch (LECOMTE und TROQUET). Es läge deshalb nahe, anzunehmen, daß am Zustandekommen der durch Plasmakinine ausgelöste Tachypnoe eine Stimulierung von Pressorezeptoren in den Lungengefäßen wesentlich beteiligt ist.

Gegen diese Deutung spricht jedoch, daß Broncholytica, die auch imstande sein müßten, einen Gefäßspasmus zu lösen, die Tachypnoe nicht aufhoben. Es ist deshalb nicht auszuschließen, daß Bradykinin und Kallidin - unabhängig von ihrer vasokonstriktorischen Wirkung im Lungenkreislauf - direkt pulmonale Rezeptoren stimulieren, und daß diese "Chemorezeptoren" sich durch Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon blockieren lassen. Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon waren jedoch nicht in der Lage, die blutdrucksenkende, vasodilatatorische Wirkung der Plasmakinine aufzuheben; schon deshalb kann diese nicht die Ursache der Tachypnoe sein.

Nach einem Vorschlag von COLLIER werden als A-Rezeptoren diejenigen Strukturen bezeichnet, an denen sich die Bradykininwirkung durch Analgetika-Antipyretika (z. B. Acetylsalicylsäure, Phenylbutazon) aufheben läßt. Die spezifische Beeinflussbarkeit der Tachypnoe durch Acetylsalicylsäure und Phenylbutazon weist darauf hin, daß bradykinin- und kallidin empfindliche A-Rezeptoren sich auch im Bereich vagaler Afferenzen befinden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Am spontan atmenden Meerschweinchen und Kaninchen in Urethannarkose verursachten kleine Dosen von Bradykinin und Kallidin (0,5 - 16 $\mu\text{g/kg}$ i.v.) eine 6 - 10 min lang anhaltende Tachypnoe und erhöhten das Atemminutenvolumen. Das Atemzugvolumen wurde meist vermindert. Bei wiederholter Injektion der Plasmakinine in kurzen Zeitabständen (10 - 20 min) wurde die tachypnoische Wirksamkeit zunehmend geringer (Tachyphylaxie). Um die Atemfrequenz maximal, d.h. auf das zwei bis dreifache des Ausgangswertes zu steigern, wurden von Bradykinin 2 $\mu\text{g/kg}$, von Kallidin jedoch 8 $\mu\text{g/kg}$ benötigt. Injektionen von Kallikrein (10 E/kg) wie auch Infusionen von Kallidin (12 $\mu\text{g/kg/min}$) verursachten zwar deutliche Blutdrucksenkungen, waren jedoch nicht imstande, die Atemfrequenz nennenswert zu erhöhen.

2. Die tachypnoische Wirkung der Plasmakinine ist vagalreflektorisch bedingt, da sie nach Bivagotomie ausblieb. Sie ist weitgehend unabhängig von einer bronchokonstriktorischen Wirkung (Erregung der Dehnungsrezeptoren der Lunge), denn sie ließ sich durch "Endoanaesthesie" (Do 9/3) nicht aber durch Broncholytica (Isoproterenol, Adrenalin, Papaverin) verhindern. Von der sonst ähnlichen Veratrinwirkung unterschied sie sich dadurch, daß sie durch Acetylsalicylsäure (Aspirin) und Phenylbutazon (Butazolidin) aufgehoben wurde. - Eine Stimulierung von Presso- bzw. Chemorezeptoren in den Lungengefäßen als Ursache der tachypnoischen Bradykinin- und Kallidinwirkung wird diskutiert.

L i t e r a t u r

- AVIADO, D.M. und C.F. SCHMIDT: Reflexes from Stretch Receptors in Blood Vessels Heart and Lungs.
Physiol. Rev. 35, 247 (1955)
- BHoola, K.D., H.O.J. COLLIER, M. SCHACHTER und P.G. SHORLEY :
Action of some peptides on bronchial muscle.
Brit. J. Pharmacol. 19, 190 (1962).
- BOISSONAS, R.A., H. GUTTMANN, A. JAQUENOUD : "Synthese de la L-arginyl-L-prolyl-L-prolyl-L-glycyl-L-phenylalanyl-L-seryl-L-prolyl-L-phenylalanyl-L-arginine, un nonapeptide presentant les proprietes de la Bradykinine."
Helv. Chim. Acta 43, 1349 (1960).
- BOISSONAS, R.A., H. GUTTMANN, A. JAQUENOUD, H. KONZETT und E. STÜRMER : "Synthesis and biological activity of peptides related to Bradykinin."
Experientia 16, 326 (1960).
- CERLETTI, A., E. STÜRMER und H. KONZETT : "Bradykinin."
Nature 192, 596 (1961).
- COLLIER, H.O.J.: Antagonists of bradykinin.
Proc. 1st Int. Pharmacol. Meeting, Stockholm 9, 47 (1963).
- COLLIER, H.O.J., J.A. HOLGATE, M. SCHACHTER und P.G. SHORLEY :
An apparent bronchoconstrictor Action of bradykinin and its suppression by some anti-inflammatory agents.
J. Physiol. (Lond.) 149, 54 P (1959).
- COLLIER, H.O.J. und P.G. SHORLEY : Analgesic antipyretic drugs as antagonists of bradykinin.
Brit. J. Pharmacol. 15, 601 (1960).
- COMROE, J.H. jr.: The location and function of the chemoreceptors of the aorta.
Amer. J. Physiol. 127, 176 (1939).
- DALY, I., De B.G. LUDANY, A. TODD und E.B. VERNEY : Sensory receptors in the pulmonary vascular bed.
Quart. J. Exper. Physiol. 27, 123 (1937).

- ELLIOT, D.F., E.W. HORTON und G.P. LEWIS : Action of pure Bradykinin.
J. Physiol. 153, 473 - 480 (1960).
- FREY, E.K., W. KRAUT und E. WERLE : "Kallikrein"
F. Enke, Stuttgart 1950 .
- GERNANDT, B.E. : A study of the respiratory reflexes elicited from the
aortic and carotid bodies.
Acta physiol. scand. 11, Suppl. 35 (1946).
- GERSMEYER, E.F. und H. SPITZBARTH : "Über Kreislaufwirkungen von syn-
thetischem Bradykinin beim Menschen und beim wachen
Hund."
Klin. Wschr. 39, 1227 (1961).
- GJURIS, V., B.A. HEICKE, P. HOLTZ und E. WESTERMANN : "Stimulie-
rung der Atmung durch Bradykinin und Kallidin."
Experientia 18, 385 (1962)
- HANSEN, K. und H. ZIPF : Beziehungen zwischen Bronchotonus und Lungen-
Vagusafferenzen und ihre pharmakologische Beeinflussung.
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 240, 253 (1960).
- HERING, E. und J. BREUER : Die Selbststeuerung der Athmung durch den
N. vagus.
Sitzber. Akad. Wiss. Wien 57, 677 (1868).
- HOLTZ, P. : in "Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser
Wirkstoffe zueinander." Herausgegeben von R. AMMON
und W. DIRCHSERL, Georg Thieme Verlag Stuttgart;
3. Auflage (1960) Band II : Hormone .
- KLUPP, H. und H. KONZETT : Zur Wirkung von Bradykinin und Kallidin
auf den Druck in der Arteria pulmonalis.
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 246, 1 (1963).
- KOLLER, E.A. : "Die Wirkung von Micoren auf Atmung und Blutdruck."
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 20, 97 (1963).
- KONZETT, H. und E. STÜRMER : "Biological activity of synthetic polypep-
tides with Bradykinin-like properties."
Brit. J. Pharmacol. 15, 544 (1960).
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 241, 221 (1961).

- LECOMTE, J. und J. TROQUET : Antagonism between bradykinin and phenylbutazon in the rabbit.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 154, 1115 (1960).
- LEWIS, G. P. : "Formation of plasmakinins by plasmin."
J. Physiol. 140, 285 (1958)
- MOOG, E. und K. GREEFF : Der Einfluß verschiedener biogener Amine und Polypeptide auf die Gefäß- und Bronchialmuskulatur isoliert durchströmter Meerschweinchenlungen.
Arch. exp. Path. u. Pharmacol. 246, 1 (1963).
- NEIL, E., C. R. M. REDWOOD und A. SCHWEITZER : Effects of electrical stimulation of the aortic nerve on blood pressure and respiration in cats and rabbits under chloralose and nembutal anesthesia.
J. Physiol. (Lond.) 109, 392 (1949).
- OBERHOLZER, R. J. H. und H. SCHLEGEL : "Die Bedeutung des afferenten Lungenvagus für die Spontanatmung des Meerschweinchens."
Helv. physiol. pharmacol. Acta 15, 63 (1957).
- PLESS, J., E. STÜRMER, St. GUTTMANN und R. A. BOISSONAS : "Kallidin, Synthese und Eigenschaften."
Helv. chim. Acta 45, 395 (1962).
- PIERCE, J. V. und M. E. WEBSTER : "Human plasma kallidins : isolation and chemical studies."
Biochem. Biophys. Res. Comm. 5, 353 (1961)
- ROCHA E SILVA, M., W. T. BERALDO und G. ROSENFELD : "Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin."
Amer. J. Physiol. 156, 261 (1949).
- ROCHA E SILVA, M., A. P. CORRADO und A. O. RAMOS : Potentiation and duration of the vasodilator effect of bradykinin by sympathicolytic drugs and by reserpine.
J. Pharmacol. Exper. Therap. 128, 217 (1960).

- SCHACHTER, M. (Editor) : "Polypeptides, which affect smooth muscles and blood vessels."
Pergamon Press (Oxford, London, Paris, New York)
(1960).
- TRAUTSCHOLD, J. und G. RÜDEL : "Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Plasmakinine."
Klin. Wschr. 41, 297 (1963)
- WERLE, E. und U. BEREK : "Über Kallidin."
Biochem. Zschr. 320, 136 (1950).
- WERLE, E., W. GÖTZE und A. KEPPLER : "Über die Wirkung des Kallikreins auf den isolierten Darm und über eine neue darmkontrahierende Substanz."
Biochem. Zschr. 289, 217 (1937).
- WERLE, E. und M. GRUNZ : Zur Kenntnis der darmkontrahierenden uterus-erregenden und blutdrucksenkenden Substanz DK.
Biochem. 301, 429 (1939).
- WERLE, E., J. TRAUTSCHOLD und G. LEYSATH : "Isolierung und Struktur des Kallidins."
Hoppe-Seylers Zschr. f. physiol. Chem. 326, 174 (1961).
- WESTERMANN, E.: Über die Wirkung von 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) auf die Atmung.
Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 233, 518 - 530 (1958).
- ZIPF, H.F. und K. HANSEN : Pharmakologische Ausschaltung der Rezeptoren des Carotissinus-Gebietes durch Endoanästhesie.
Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 242, 284 (1961).

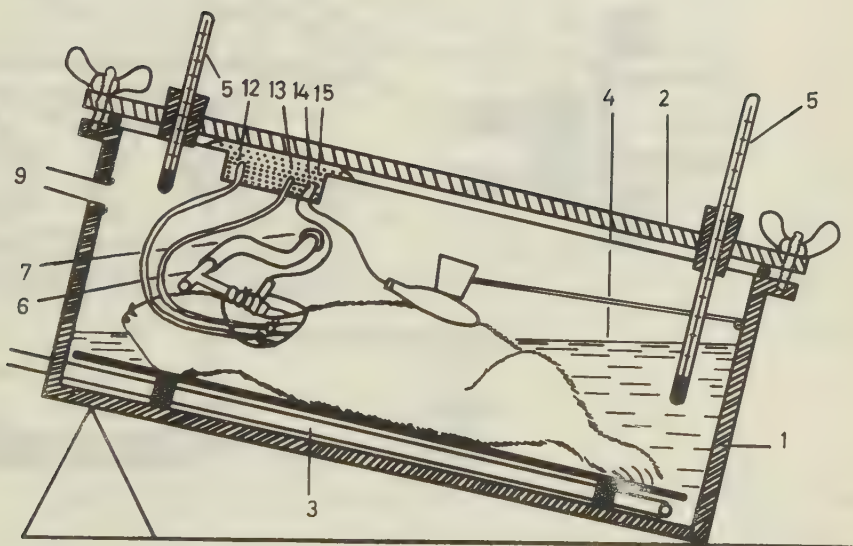


Abb. 1 A: Halbschematische Darstellung der plethysmographischen Versuchsanordnung.

Erklärungen siehe Text.

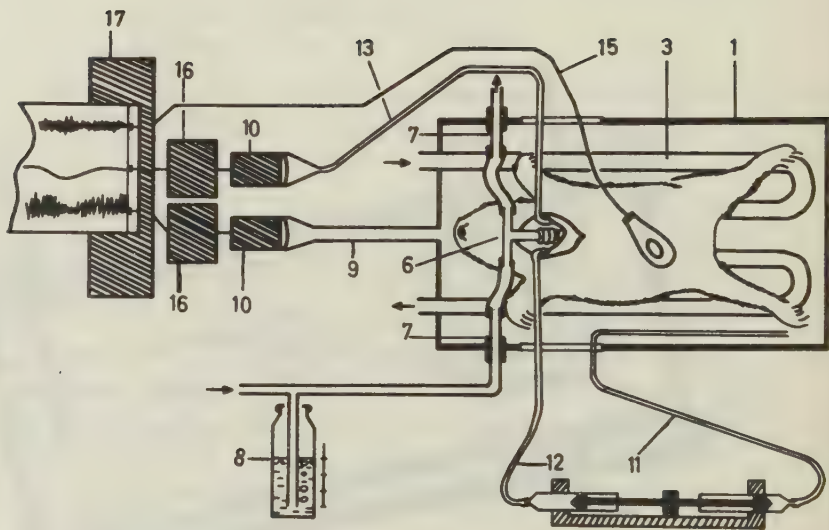


Abb. 1 B: Halbschematische Darstellung der plethysmographischen Versuchsanordnung.

Erklärungen siehe Text.

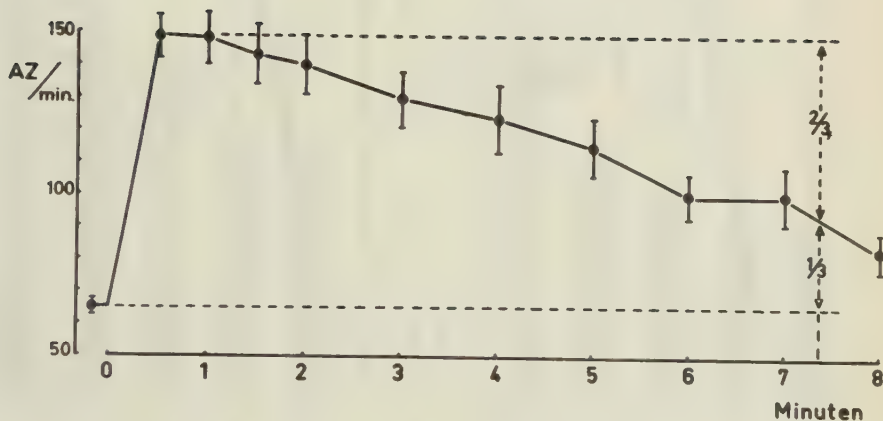


Abb. 2: Tachypnoe nach Bradykinin.

Mittelwerte aus Versuchen an 21 Meerschweinchen in Urethan-narkose, denen jeweils 2 $\mu\text{g/kg}$ Bradykinin intravenös injiziert wurde. - Um auch in den folgenden Versuchen die Dauer der Tachypnoe vergleichbar zu erfassen, wurde die Zeit bestimmt, in der die Atemfrequenz bis auf $1/3$ ihres maximalen Anstiegs abgesunken war (vertikale gestrichelte Linie): AZ/min = Atemzüge pro Minute; in 15 Sekunden-Intervallen aufgezählt.



Abb. 3 A und B: Dosisabhängigkeit der Tachypnoe nach Bradykinin und Kallidin.

Mittelwerte aus Versuchen an Meerschweinchen in Urethannarkose. Ausgewertet wurde nur die Wirkung der jeweils ersten Injektion. Die Zahlen über bzw. unter den Mittelwerten geben die Anzahl der Versuche an. A: Maximaler Anstieg der Atemfrequenz (AZ/min); B: Dauer der tachypnoischen Wirkung (min), berechnet nach dem Kriterium der Abb. 2.

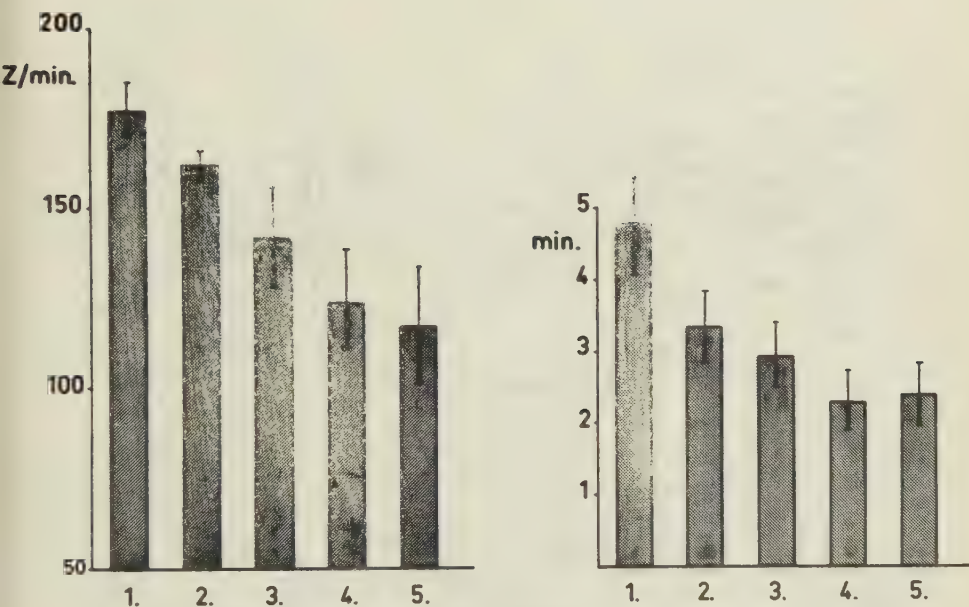


Abb. 4: Abschwächung der tachypnoischen Bradykininwirkung bei wiederholter Injektion. (Tachyphylaxie).

Meerschweinchen (430 - 580 g) in Urethannarkose. 1 - 5 = i.v. Injektion von je 4 μ g/kg Bradykinin im Abstand von 10 min. Die Atemfrequenz vor den Injektionen betrug im Mittel $63,4 \pm 1,4$ Atemzüge pro Minute. Die Dauer der tachypnoischen Wirkung (min) wurde nach dem Kriterium der Abb. 2 berechnet. - Mittelwerte aus Versuchen an 6 Tieren.

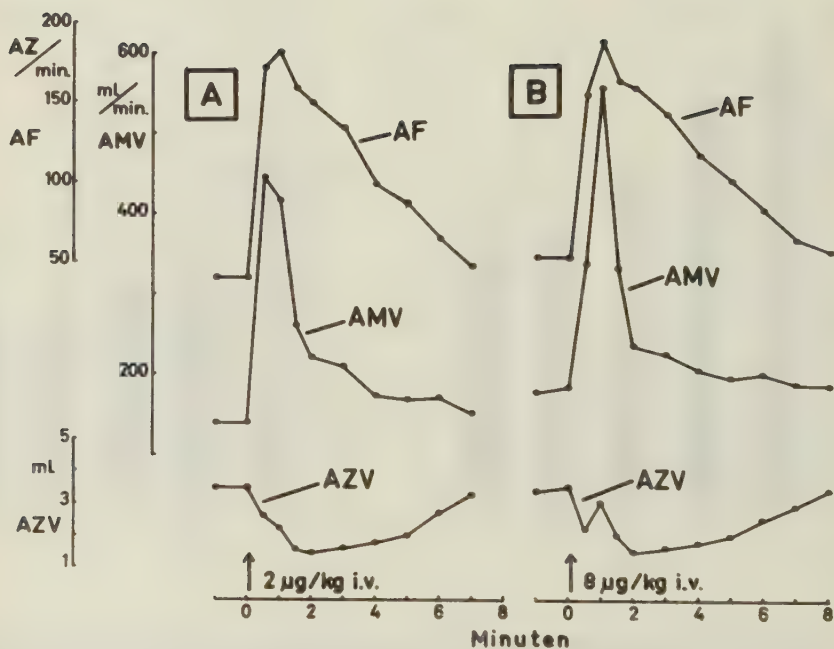


Abb. 5 A und B: Wirkung von Bradykinin auf die Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (AZV) und Atemminutenvolumen (AMV).

Meerschweinchen (580 g) in Urethannarkose. Intravenöse Injektion von 2 und 8 µg/kg Bradykinin. Bestimmung des Atemzugvolumens in plethysmographischer Anordnung (siehe Methodik).

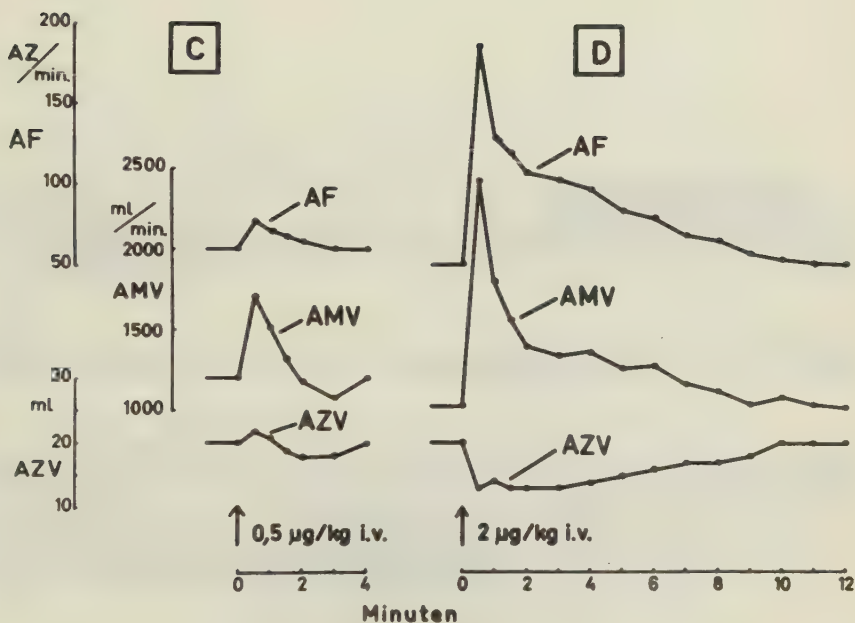


Abb. 5 C und D: Wirkung von Bradykinin auf die Atemfrequenz (AF), Atemzugvolumen (AZV) und Atemminutenvolumen (AMV).

Kaninchen (3,1 kg) in Urethannarkose. Intravenöse Injektion von 0,5 und 2,0 µg/kg Bradykinin. Bestimmung des Atemzugvolumens in plethysmographischer Anordnung (siehe Methodik).

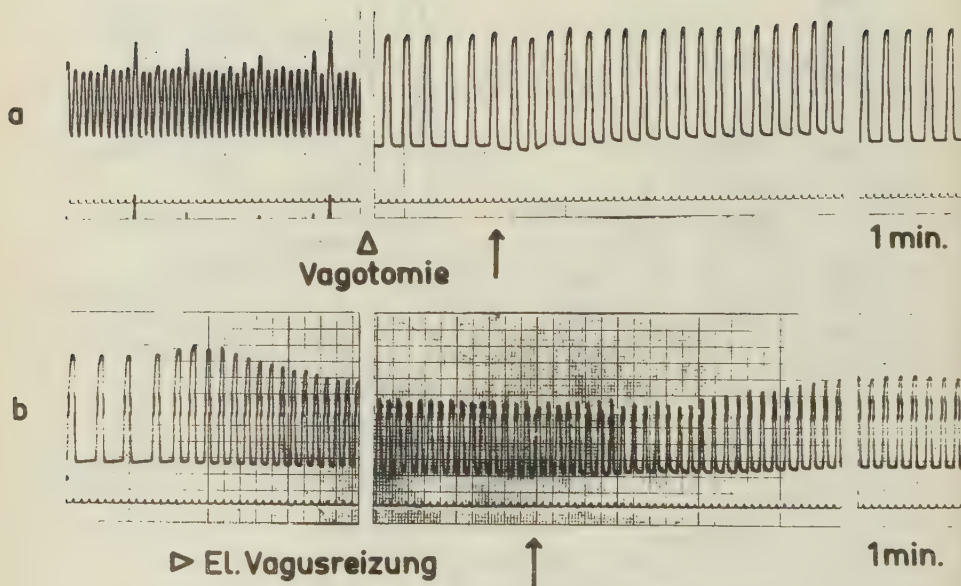


Abb. 6: Bradykininwirkung nach Bivagotomie.

Meerschweinchen (450 g) in Urethannarkose. Plethysmographische Registrierung der Atmung (siehe Methodik). Ausschläge nach oben = Inspiration. Intravenöse Injektionen von je 8 μ g/kg Bradykinin; A: Nach Bivagotomie; B: Nach Bivagotomie und zusätzlicher elektrischer Reizung des zentralen, rechten Vagusstumpfes (25 Hz, 50 μ sec, 0,05 mA).

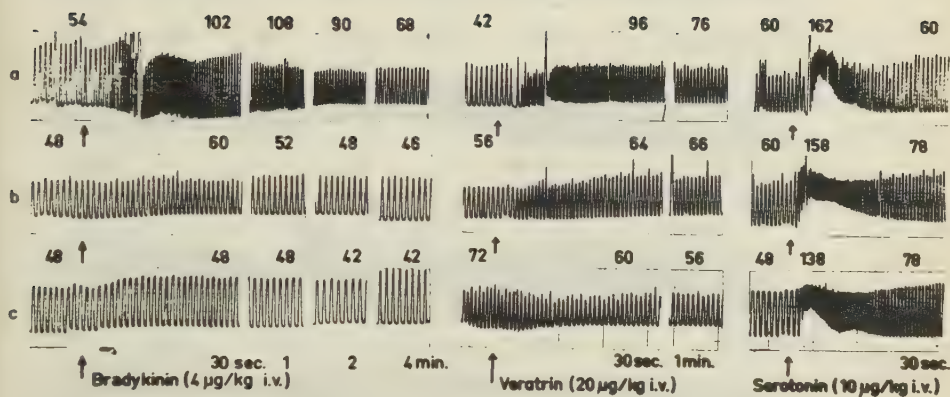


Abb. 7: Tachypnoische Wirkung von Bradykinin, Veratrin und Serotonin. Beeinflussung durch Do 9/3 ("Endoanaesthesie").

Meerschweinchen (470 g) in Urethannarkose. Plethysmographische Registrierung der Atmung (siehe Methodik). Ausschläge nach oben = Inspiration. Die Zahlen über dem Plethysmogramm geben die Atemfrequenz (AZ/min) an. a: unvorbehandelt, b: nach 4 mg/kg Do 9/3, c: nach 8 mg/kg Do 9/3. - Do 9/3 (Dodecyl-nonaaethylenoxydaether) wurde jeweils 1 min vorher intravenös injiziert.

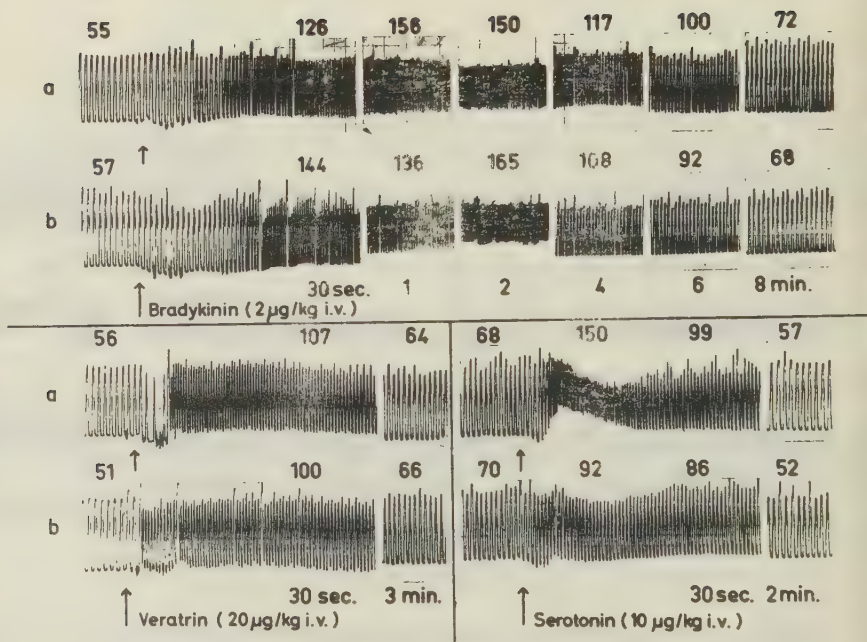


Abb. 8: Tachypnoische Wirkung von Bradykinin, Veratrin und Serotonin. Beeinflussung durch Isoproterenol (Aludrin).

Meerschweinchen (320 g) in Urethannarkose. Technik und Bezeichnungen wie in Abb. 5. a: unvorbehandelt, b: während der Zufuhr von Isoproterenol (Aerosol einer 0,01 %igen wässrigen Lösung; siehe Methodik).

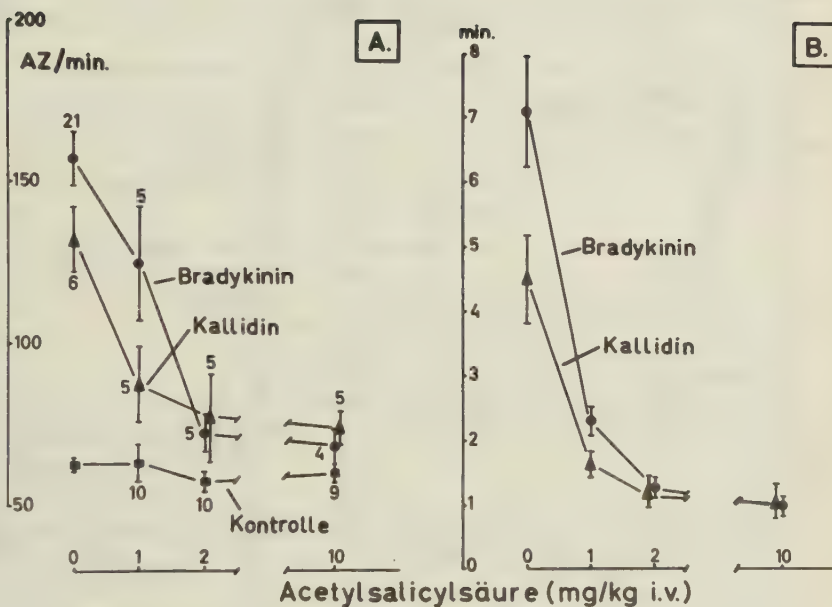


Abb. 9: Aufhebung der tachypnoischen Bradykinin- und Kallidin-
wirkung durch Acetylsalicylsäure (Aspirin).

Mittelwerte aus Versuchen an Meerschweinchen in Urethannarkose. Ausgewertet wurde nur die Wirkung der jeweils ersten Injektion. Die Zahlen über bzw. unter den Mittelwerten geben die Anzahl der Versuche an. Bradykinin ($2 \mu\text{g/kg i.v.}$), Kallidin ($4 \mu\text{g/kg i.v.}$) wurden jeweils 10 - 15 min nach Acetylsalicylsäure (Abszisse) injiziert. Kontrolle: Atemfrequenz nach Acetylsalicylsäure allein. A: Maximale Atemfrequenz. B: Dauer der Tachypnoe (nach dem Kriterium der Abb. 2).

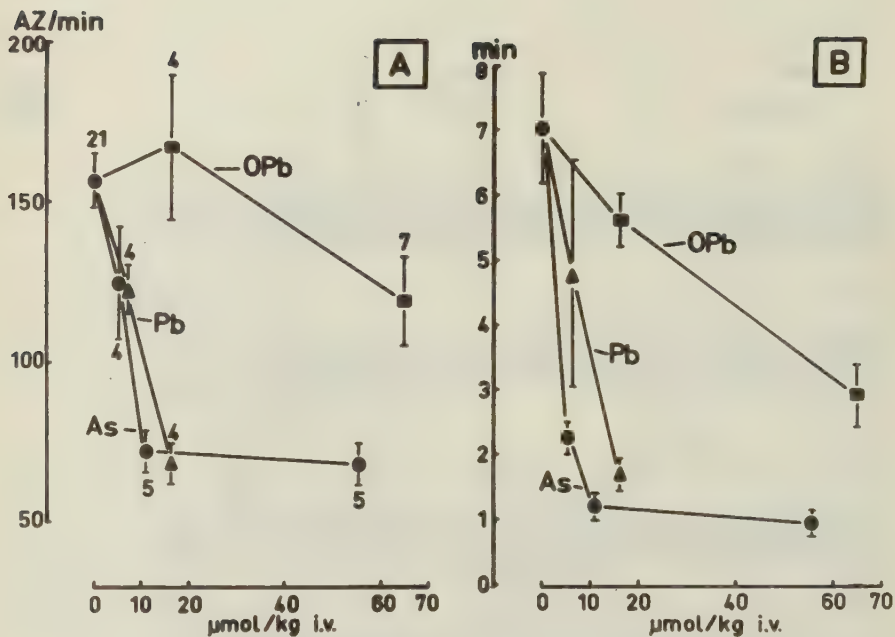


Abb. 10: Beeinflussung der tachypnoischen Bradykininwirkung durch äquimolare Dosen von Phenylbutazon (Pb), Oxyphenbutazon (OPb) und Acetylsalicylsäure (As).

Mittelwerte aus Versuchen an Meerschweinchen in Urethannarkose. Ausgewertet wurde nur die Wirkung der jeweils ersten Bradykinin-injektion. Die Zahlen über bzw. unter den Mittelwerten geben die Anzahl der Versuche an. A: Maximaler Anstieg der Atemfrequenz (AZ/min); B: Dauer der tachypnoischen Wirkung (min), berechnet nach dem Kriterium der Abb. 2. - Bradykinin (2 $\mu\text{g/kg i.v.}$) wurde jeweils 5 min nach Phenylbutazon (Butazolidin) bzw. Oxyphenbutazon (Tanderil), aber 10 - 15 min nach Acetylsalicylsäure (Aspirin) injiziert.

T a b e l l e 1

Beeinflussung tachypnoischer Wirkungen durch Papaverin.

Meerschweinchen 450 g in Urethannarkose. Atemfrequenz unmittelbar vor bzw. maximale Atemfrequenz nach Injektion der tachypnoisch wirksamen Substanzen. Papaverin: 6 mg/kg i.v. jeweils 90 sec vorher.

	Atemfrequenz (AZ/min)			
	Unvorbehandelt		nach Papaverin	
	vor	nach	vor	nach
Bradykinin 4 µg/kg i.v.	48	114	84	120
Veratrin 40 µg/kg i.v.	54	132	90	126
Histamin 10 µg/kg i.v.	48	108	72	84
Serotonin 2,5 µg/kg i.v.	60	204	78	78

Tabelle 2

Beeinflussung tachypnoischer Wirkungen am Meerschweinchen.

Vorbehandlung	Tachypnoe durch		
	Bradykinin Kallidin	Veratrin	Serotonin Histamin
Bivagotomie	aufgehoben	aufgehoben	aufgehoben
Isoproterenol Papaverin	nicht aufgehoben	nicht aufgehoben	nicht aufgehoben
Acetylsalicylsäure Phenylbutazon	aufgehoben	nicht aufgeh	nicht aufgehoben

Herrn Prof. Dr. P. Holtz danke ich für die
Überlassung der zur Durchführung der Arbeit
notwendigen Mittel.

Herrn Prof. Dr. E. Westermann danke ich für
die Überlassung des Themas und die Beratung
und Unterstützung bei der Ausarbeitung der
Dissertation.

Lebenslauf

Am 18.2.1936 wurde ich als Sohn des Majors Karl Heicke und seiner Ehefrau Eva, geb. von SCHILLING, in Magdeburg geboren. Von 1942 bis 1952 besuchte ich die Volksschule und das humanistische Gymnasium in Jena. 1952 mußte ich aus politischen Gründen in die Bundesrepublik flüchten. 1955 legte ich am Realgymnasium in Michelstadt/Odw. das Abitur ab. Im Sommer-Semester 1955 begann ich das Medizinstudium an der Johann-Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt a.M., wo ich 1957 die ärztliche Vorprüfung mit der Note "sehr gut" und 1961 das Staatsexamen mit dem Gesamturteil "sehr gut" bestand.

Während der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 5 Monate an der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Bruchsal (Leiter : Dr. M. Ruf), 6 Monate an der II. Medizinischen Universitätsklinik (Direktor : Prof. Dr. J. Frey), 4 Monate an der Universitäts-Frauenklinik (Direktor : Prof. Dr. O. Käser) und 12 Monate am Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt/Main (Direktor : Prof. Dr. P. Holtz), wo ich auch die Untersuchungen für meine Doktor-Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. E. Westermann durchführte. Zur Zeit arbeite ich am Institut für vegetative Physiologie (Direktor : Prof. Dr. E. Heinz) unter der Leitung von Prof. Dr. R.K. Zahn.

Seit 1962 bin ich verheiratet.

Neu-Isenburg, den 22.12.1963

Bernd Heicke

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Prof. Dr. Altmann (Innere Medizin)
Prof. Dr. Arnelung (Innere Medizin)
Prof. Dr. Artelt (Geschichte der Medizin)
Prof. Dr. Betke (Hygiene und Arbeitsmedizin)
Prof. Dr. Boenninghaus (Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde)
Priv. Doz. Dr. Bruckschen (Orthopädie)
Prof. Dr. Cramer (Geburtshilfe und Frauenheilkunde)
Prof. Dr. Czerny (Experimentalphysik)
Prof. Dr. Dänzer (Experimentalphysik)
Prof. Dr. Felix (Physiologische Chemie)
Prof. Dr. Frick (Anatomie)
Prof. Dr. Frowein (Psychiatrie und Neurologie)
Prof. Dr. Gans (Dermatologie)
Prof. Dr. Gebauer (Innere Medizin und Röntgenologie)
Prof. Dr. Geissendörfer (Chirurgie)
Prof. Dr. Giersberg (Zoologie)
Prof. Dr. Greven (Physiologie)
Prof. Dr. Güntz (Orthopädie)
Prof. Dr. Halbsguth (Botanik)
Prof. Dr. Heller (Geburtshilfe und Frauenheilkunde)
Prof. Dr. Hellriegel (Medizinische Strahlenkunde)
Prof. Dr. Herzberg (Hygiene und Bakteriologie)
Prof. Dr. Hoff (Innere Medizin)
Prof. Dr. Holtz (Pharmakologie)
Prof. Dr. Jantz (Psychiatrie und Neurologie)
Prof. Dr. Kahlau (Pathologie)
Prof. Dr. Kleist (Psychiatrie und Neurologie)
Prof. Dr. Kramp (Genetik)
Prof. Dr. Krücke (Neuropathologie)
Prof. Dr. Kühne (Chirurgie)
Prof. Dr. Kulenkampff (Psychiatrie und Neurologie)
Prof. Dr. Lauche (Pathologie)
Prof. Dr. Lennert (Pathologie)
Prof. Dr. Lieb (Ophthalmologie)
Prof. Dr. Martin (Innere Medizin)
Prof. Dr. Mittermaier (Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde)
Prof. Dr. Müser (Physik)

Prof. Dr. Naujoks (Geburtshilfe und Frauenheilkunde)
Prof. Dr. Ortmann (Anatomie)
Prof. Dr. Otto (Ophthalmologie)
Prof. Dr. Radenbach (Innere Medizin)
Prof. Dr. Rajewsky (Biophysik)
Prof. Dr. von Reckow (Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde)
Prof. Dr. Ried (Organische Chemie)
Prof. Dr. Royen (Anorganische Chemie)
Prof. Dr. de Rudder (Pädiatrie)
Prof. Dr. Sandritter (Pathologie)
Priv. Doz. Dr. Schmith (Sozialhygiene)
Prof. Dr. Schneider (Anatomie)
Prof. Dr. Schrade (Innere Medizin)
Prof. Dr. Schroeber (Physiologie)
Prof. Dr. Schümann (Pharmakologie)
Prof. Dr. Schwab (Psychiatrie und Neurologie)
Prof. Dr. Schwenzer (Geburtshilfe und Frauenheilkunde)
Prof. Dr. Siede (Innere Medizin)
Prof. Dr. Starck (Anatomie)
Prof. Dr. Steigleder (Dermatologie)
Prof. Dr. Strnad (Röntgendiagnostik)
Prof. Dr. Thiel (Ophthalmologie)
Prof. Dr. Ungeheuer (Chirurgie)
Prof. Dr. Wacker (Therapeutische Biochemie)
Prof. Dr. Weisse (Pädiatrie)
Prof. Dr. Wezler (Physiologie)
Prof. Dr. Wieland (Organische Chemie)
Prof. Dr. Wiethold (Gerichtliche Medizin)
Prof. Dr. Zahn (Physiologie und physiologische Chemie)
Prof. Dr. Zutt (Psychiatrie und Neurologie)

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: "Über den Mechanismus der tachypnoischen Wirkung von Bradykinin und Kallidin" im Pharmakologischen Universitäts-Institut (Direktor: Prof. Dr. P. Holtz) unter Leitung von Prof. Dr. E. Westermann mit Unterstützung durch Dr. V. Gjuris ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wird im Arch. exp. Path. u. Pharm. veröffentlicht.

Neu-Isenburg, den 22.12.1963

Bernd Heicke

